Lane Medical Library

Aus der II. Medizinischen Klinik der Universität Berlin Charité.
Direktor: Professor Dr. G. von Bergmann.

Zur Pathogenese und Differentialdiagnostik der Cushingschen Krankheit

Mit einem Bericht über zwei Fälle.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde an der Friedrich Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von

Karl Auersbach

aus Berlin.

Tag der Promotion: 17. September 1936

Buchdruckerei Rudolph Pfau, Berlin NW 7, Luisenstraße 21.

369

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin.

Dekan: Prof. Dr. Magnus
Referent: Prof. Dr. Stroebe
Korreferent: Prof. Dr. von Bergmann

Im Jahre 1932 veröffentlichte Cushing (11) über eine bereits von verschiedenen Autoren beschriebene, anscheinend polyglanduläre Störung eine Arbeit, die als Ursache dieser Erkrankung ein kleines, oft nur mikroskopisch sichtbares Adenom aus basophilen Zellen im Hypophysenvorderlappen (HVL) annahm. Von den in der ersten Arbeit angeführten 12 Fällen lebten 2 Patienten noch, von den 10 Verstorbenen waren 2 nicht seziert worden, und unter den 8 Sektionen waren 2 angeblich normale Hypophysen, bei denen die Art der Untersuchung allerdings nicht angegeben war. Bei einem dritten, dem von Benda untersuchten Zondek schen Fall (47), waren zwar einzelne Zellnester zu finden, jedoch kein sicheres Adenom. 5 der zur Sektion gekommenen Fälle hatten einen Hypophysentumor, der bei dreien einwandfrei aus basophilen Zellen bestand. Dieser in 25% gelungene anatomische Beweis scheint zunächst etwas dürftig, anderseits ging die Bedeutung genauer histologischer Untersuchungen in Serienschnitten aus mehreren Beobachtungen hervor: bei dem in Cushings erster Arbeit als dritten erwähnten Fall Andersons (1) wurde die anfangs nur als „Adenom" bezeichnete Wucherung nochmals untersucht und dabei ihr basophiler Charakter festgestellt. Damit war in 50% der sezierten Fälle ein basophiler Tumor des HVL. gefunden. Auch in dem von J. Bauer (5) beschriebenen Fall konnte Sternberg bei nochmaliger Untersuchung der Hypophyse, die auf Anregung Cushings erfolgte, ein typisches papilläres basophiles Adenom finden. 1933 konnte Cushing (13) bereits eine Tabelle bringen, in der unter 14 sezierten Fällen mit Hypophysentumoren 10 ein basophiles Adenom aufwiesen.

Angeregt durch die Cushingschen Arbeiten sammelte sich bald eine Kasuistik an, die noch jetzt ständig vermehrt wird. Die meisten dieser Berichte bringen bereits keine autoptisch belegten Fälle mehr, sondern beschreiben Krankheitsbilder, die dem von Cushing aufgestellten Erscheinungsbild mehr oder weniger gleichen. Ein solches Vorgehen ist gefährlich, zumal der ursächliche Zusammenhang der Krankheit mit dem bei der Sektion gefundenen baso-

philen Adenom des HVL. nicht über allen Zweifel erhaben ist. Besonders J. Bauer und seine Schule erklären die Mehrzahl der Symptome bei der Cushingschen Krankheit als durch Ueberfunktion der Nebennierenrinde bedingt, sie bezeichnen auch hier das Krankheitsbild als Interrenalismus und sprechen demgemäß von Interrenalismus bei Nebennierenrindentumoren und Interrenalismus bei Morbus Cushing. Medvei und Wermer (33) halten sogar eine Trennung in hypophysäre und interrenale Symptome für überflüssig, im Gegensatz zu E. J. Kraus, sie bezweifeln überhaupt die Existenz hypophysärer Symptome, da der HVL wahrscheinlich außer Wachstum und Milchsekretion gar keine unmittelbaren peripheren Wirkungen besitze.

Es sind demnach als weitere Stütze für den ursächlichen Zusammenhang des Krankheitsbildes mit dem basophilen Adenom auch in Zukunft vorwiegend Fälle erwünscht, bei denen in tabula das Adenom nachgewiesen werden kann. Ein zweiter Weg ließe sich aus gewissen therapeutischen Erfolgen ableiten: Es wurde als Therapie der Krankheit u. a. Röntgenbestrahlung der Hypophyse vorgeschlagen und damit in mehreren Fällen weitgehende Besserung erzielt (Cushing (11), Jamin (22), De Candia (15), Wright (46) u. a.). Besonders der letztgenannte Autor bringt einen Fall, der in dieser Hinsicht von Bedeutung ist. Er beschreibt einen typischen Morbus Cushing bei einem 11jährigen Jungen, bei dem sich die Erscheinungen auf Röntgenbestrahlung der Hypophyse besserten. Das Kind starb später an den Folgen einer Appendektomie. Die Sektion deckte in der Tat ein basophiles Adenom des HVL. auf. Meines Wissens ist dies bisher der einzige Fall einer Besserung auf Röntgenbestrahlung, bei dem auch das basophile Adenom wirklich nachgewiesen wurde, nachdem der Patient aus anderer Ursache heraus gestorben war. Abgesehen von anderen differentialdiagnostischen Zeichen, die später besprochen werden sollen, könnte man geneigt sein, als einigermaßen brauchbaren Test auf Vorhandensein eines basophilen Adenoms bei vorhandenem Krankheitsbild die Reaktion auf Hypophysenbestrahlung anzusehen, insbesondere zur Abgrenzung gegenüber dem Bild beim eigentlichen Interrenalismus durch Nebennierenrindengeschwulst. Vorläufig stört jedoch noch dabei die Frage der Dosierung, wie wir an 2 Patienten mit Cushingschem Syndrom sahen, die wir in letzter Zeit beobachten konnten. Die Kran-

kengeschichte der beiden soll im folgenden genauer gebracht werden. Besonders der erste bietet alle von Cushing aufgezählten Symptome, die obligaten wie die fakultativen, derart lückenlos, daß sein Leiden als Morbus Cushing angesprochen werden muß, wenn überhaupt dieses Krankheitsbild seine Existenzberechtigung haben soll.

Es handelt sich um einen 27jährigen Hausdiener K. K. Der Vater starb mit 35 Jahren im Anschluß an eine Furunkulose, ein Schwestersohn des Vaters soll angeblich mit 30 Jahren an einem Gehirnschlag gestorben sein. Ueber sicher innersekretorische Krankheiten ist in der Familie nichts bekannt.

Eigene Vorgeschichte: „schwere Geburt", Flaschenkind. Mit 9 Jahren Nasendiphtherie, sonst nie ernstlich krank. Bei an sich guter Intelligenz war er stets schüchtern und zurückhaltend, so daß man ihn fälschlicherweise für dumm hielt (Pat. stottert!). Mit 14 Jahren erste Regungen des Geschlechtstriebs, Auftreten der männlichen Behaarung, und zwar sofort so stark, wie sie heute bei dem Pat. ausgeprägt ist. Nach 4jähriger Lehrzeit als Schlosser meldete er sich lediglich aus Angst nicht zur Gesellenprüfung. Mit 18 Jahren ein halbes Jahr in nervenärztlicher Behandlung, es wurde Berufswechsel und dauernde Beschäftigung in freier Luft angeordnet K. wurde immer energieloser. Etwa 1929 fing er an, leichter als sonst zu schwitzen, schließlich schon bei ganz leichten Anstrengungen, ferner beobachtete er eine langsame Gewichtszunahme. Seit Anfang 1934 dauerndes Gefühl des Schlappseins, ziehende Schmerzen an den verschiedensten Körperstellen, starker Durst, Nykturie. Seit März 1935 bei jedem Schritt Schmerzen im Rücken, nur bei ruhigem Liegen ist er ohne Beschwerden. Pat. gibt spontan an, die Hoden seien wesentlich kleiner geworden, der Geschlechtstrieb sei fast völlig geschwunden (die Potenz ist bisher nicht unter Beweis gestellt). Ein Arzt, der bei der Untersuchung Zucker feststellte, überwies den K. unserer Poliklinik.

Größe 178 cm, Gewicht 65,8 kg (Sollgewicht nach der Bornhardtschen Formel 69 kg). Mittelkräftiger Körperbau mit entsprechenden Knochen. Sehr guter Ernährungszustand. Trotz der relativen Untergewichtigkeit sieht K. fett aus, vermehrte Fettansammlung besonders am Bauch unterhalb des Nabels und in den Flanken bei auffallend schlanken Oberschenkeln. Etwas weibliche Brust, deutlicher Fettbuckel zwischen den Schulterblättern. Bei normaler Hautgrundfarbe über den ganzen Rumpf verstreut kleine braune, nicht erhabene Pigmentflecke. Nur Gesicht und Hals sind dunkel gerötet, ausgesprochene Indianerfarbe, wie sie V. Schilling (40) bei einem Fall beschreibt. Sehr starke Behaarung an Brust, Bauch, Rücken und Armen, weniger an den Beinen. Sehr

breite, rote Striae distensae über der Appendixgegend, kleinere außen am rechten Oberschenkel, an beiden vorderen Achselfalten, angedeutet in der rechten Ellenbeuge. Die Haut ist im ganzen sehr trocken und etwas schuppig. Untere Gesichtshälfte ziemlich mit Fett beladen (Vollmondgesicht), Lippen leicht dunkelrot, trocken und gesprungen. Geringer Exophthalmus, mäßiges Glanzauge. Auffallend weiter Abstand der beiden mittleren Incisivi oben (Trema). Thyreoidea nicht tastbar. Schmerz bei Druck auf die rechte Thoraxseite. Entsprechend dieser Stelle zeigt der Röntgenfilm eine Fraktur der 3., 7. und 8. Rippe. Nach der Vorgeschichte kann es sich nur um Spontanfrakturen handeln. Röntgenologisch ausgesprochen aortenkonfiguriertes Herz, keine Zeichen einer Dekompensation. Blutdruck zu Anfang 170/105 nach RR, während der klinischen Beobachtung keine auffallenden Schwankungen, auch werden keine Angaben gemacht, die auf Blutdruckkrisen hindeuten. Das Elektrokardiogramm zeigt keine Veränderungen. 10 Kniebeugen bewirken eine kaum meßbare Frequenzsteigerung, der Blutdruck steigt dabei von 175/100 auf 185/115. Im Volhardschen Wasserversuch mit 1500 ccm Tee waren nach 4 Stunden beim ersten Mal erst 500, beim 2. Mal 850 ccm ausgeschieden. Bei späteren Beobachtungen kamen Spontangewichte von 1030 und darüber vor. Ein pathologisches Sediment war nie vorhanden, Eiweiß nur zuweilen in ganz geringen Spuren. Die Augenhintergrunduntersuchung (Doz. Dr. Reichling) ergab ein völlig normales Bild. Keine Basedowzeichen. Neurologisch o. B. Hoden auffallend klein, auch der Penis ist unternormal groß. Vermehrte Kyphose der oberen Thoracalwirbelsäule. Die Röntgenuntersuchung des Skeletts zeigt deutliche Osteoporose der Brust- und Lendenwirbelkörper, des Sacrum, Ileum und der Rippen. Sella groß. mit weitem Eingang und dünnem Boden, aber noch im Bereich des Normalen. Beiderseits ausgesprochener Plattfuß.

Als einziger, ziemlich regelmäßig vorhandener pathologischer Urinbefund bestand eine Glykosurie, die zwischen 0 und 0,7% schwankte. Die größte Tageszuckerausscheidung betrug 6,75 g bei salzarmer, sogen. Sauerbruch-Kost, die hinsichtlich ihres KH-Gehalts eher als KH-reich anzusprechen ist. Nüchternblutzucker zwischen 90 und 107 mg%. Belastung mit 50 g Dextrose ergab:

nücht.	50 g D. per os	nach							
		½ h	1 h	1½ h	2 h	2½ h	3 h	3½ h	4 h
90		184	195	136	112	95	82	72	69 mg %

Zur Kontrolle, wie weit die Nierendurchlässigkeit von der Blutzuckerhöhe abhängig sei, führten wir eine Belastung mit 200 g Dextrose durch unter Kontrolle des Blut- und Urinzuckers:

Zeit	nücht.	200 g	nach 1 h	2 h	3 h	4 h	7 h	24 h
Blutz.	95	Dextr.	182	179	158	89	nicht bestimmt	
Urinz.	—	p. o.	—	—	0.4 g	2 g	—	—

Nach 15 E Insulin i. v. verhielt sich bei K. der Blutzucker folgendermaßen:

Zeit	nücht.	15 E Ins.	nach 5 min.	15	25	40	55 min.
92	92	i. v.	80	43	32	33	32 mg %

In der 55. Minute trat ein derart schwerer hypoglykämischer Schock auf mit Bewußtseinsverlust und allen anderen Symptomen, daß wir sofort 20 ccm 40%iger Dextrose i. v. spritzten und den Versuch abbrachen. Wir wiederholten den Versuch mit subcutaner Injektion von 14 E Insulin, wie ihn Radoslav (s. unter 16) zur Prüfung der sog. Gegenregulation angegeben hat, mit Bestimmung des Blutzuckers nach 1, 2, 3 und 4 Stunden. Nach dem Vorschlag von Depisch und Hasenöhrl (Lit. bei Depisch (16)) bestimmten wir sowohl den kapillaren wie den venösen Blutzucker:

Zeit	nücht.	14 E	nach ½ h	1 h	2 h	3 h	4 h
Blutz. kap.	109	Insul.	99	93	91	97	79
„ ven.	112	subcut.	95	93	88	95	78

Nach einem deutlichen Abfall zu Beginn erfolgt erst nach 4 Stunden eine weitere, kräftige Senkung. Die kapillarvenöse Spannung ist, wie man sieht, gering. Das spricht nach Depisch und Hasenöhrl für eine starke Gegenregulation gegen Insulin im Gewebe. Die Adrenalinblutblutzuckerkurve verlief folgendermaßen:

Zeit	nücht.	1 mg Adren. subcut	nach ½ h	1 h	2 h	3 h	4 h
Blutz.	102		107	126	133	120	101 mg %

Der Ausschlag muß als gering bezeichnet werden.

Die Reaktionslage des autonomen Nervensystems wurde mit Adrenalin und Pilocarpin geprüft:

Adrenalin			*Pilocarpin*		
Zeit	*RR*	*Puls*	*Zeit*	*RR*	*Puls*
vorher	205/125	56	vorher	190/110	56
1 mg Adrenalin intramuscul.			1 cg Pilocarpin subcutan		
n. 10 min	190/95	60	n. 5 min	180/100	56
n. 20 min	195/100	60	n. 10 min	185/105	56
n. 30 min	190/100	62	n. 20 min	190/110	60
n. 40 min	180/90	60	n. 35 min	190/100	56
n. 50 min	175/95	60	n. 50 min	210/120	52
n. 1 h	170/100	60	n. 65 min	205/120	48
n. 1¼ h	170/100	52	n. 80 min	200/115	48
n. 1½ h	175/110	52			

Bei der Adrenalinprobe verspürte der Patient subjektiv keine Veränderungen. Die Verschiebung des weißen Blutbildes bewegte sich innerhalb der Grenzen des Normalen. Beim Pilocarpinversuch trat mäßiges Schwitzen und mäßige Salivation auf, eine Vermehrung der Eosinophilen im Blut war nicht festzustellen.

Der Grundumsatz betrug bei zweimaliger Prüfung —16 bezw. —12%. Die Untersuchung der spezifisch-dynamischen Gurndumsatzsteigerung durch 200 g Rindfleisch ergab bei einem Ruhenüchternwert von —13% innerhalb einer Stunde einen Anstieg auf + 13%, nach weiteren 3 Stunden einen Rückgang auf — 10%. Die Untersuchung der Magensekretion ergab normale Werte. Zelluläre Blutbestandteile: 6,48 Millionen Erythrocyten bei 105% Hämoglobin, 6400 Leukocyten, davon Eosinophile 1, Stabkernige 7, Segmentkernige 72, Lymphocyten 15 und Monocyten 5%. Hämatokritwert 45. Von den Ergebnissen der chemischen Blutuntersuchung ist bemerkenswert nur der Calciumwert, der mit 9,2 mg% etwas unterhalb der Grenze des Normalen liegt, ferner die Blutfettwerte, die, von den Gesamtfettsäuren abgesehen, bei der ersten Beobachtung eine leichte Erhöhung zeigten (Gesamtfettsäuren nach Bloor in der Modifikation von Mühlbock und Kaufmann (35), Cholesterin und verestertes Cholesterin nach der nephelometrischen Methode derselben Autoren (36), Lipoidphosphor nephelometrisch nach Kleinmann):

Zeit	Ges. fettsäuren	Lecithin	org. P	Ges. Chol.	freies Chol	Chol. Ester	% verestert
V. 35	296	286	11.0	218	75	143	65.6
XI. 35	347	292	11.2	256	95	161	63
normal	350	234	9.0	175	61	114	65

Die Zahlen, außer in der letzten Säule, bedeuten mg%.

Der im übrigen normale Liquor zeigte, nach Kafka untersucht, eine Vermehrung der Gesamteiweißmenge um das 2½fache des noch normalen Maximum, und zwar unter ausschließlicher Vermehrung der Albuminfraktion.

Hormonuntersuchungen: Auf gonadotropes Hormon wurden bei unserm Patienten Harn, Blut und Liquor untersucht. Beim Harn wurden Proben sowohl mit Nativharn angestellt nach der Originalmethode von Aschheim an juvenilen weiblichen Mäusen als auch eine quantitative Hormonauswertung mit konzentriertem Urin vorgenommen. Konzentration mittels des Alkoholfällungsverfahrens nach B. Zondek, vorher Ausfällung der vorhandenen Salze mit Bariumchlorid und Entfernung des überschüssigen Bariumchlorids mit Natriumsulfat (das Verfahren stammt aus dem Hauptlaboratorium der Schering-Kahlbaum A.-G.). Im einzelnen sind wir genau so vorgegangen wie Kaufmann und Mühlbock (27) bei ihren Untersuchungen, nur haben wir statt auf 40 auf 20 Einheiten geprüft und den entsprechenden aliquoten Teil

des Trockenpulvers gelöst. Als Testtiere benutzten wir infantile Ratten im Gewicht von 30—35 g. Bei der Untersuchung von Blut und Liquor benutzten wir die Methode von Hoff, Köck-Molnar u. Urban (20), mit der diese Autoren seinerzeit bei 2 Fällen von basophilem Adenom Prolan im Liquor und Blut fanden, und zwar bei einem Fall 200 ME pro Liter im Liquor und Blut, bei dem andern 50 im Liquor und 100 im Blut. Auch hier nahmen wir Ratten als Testtiere statt Mäuse, wie es die genannten Verfasser getan haben.

Die Wahl des Testtieres ist nicht ohne Bedeutung. Für den Anfänger empfiehlt es sich unter allen Umständen, nur mit Mäusen zu arbeiten und sich bei der Entscheidung hauptsächlich darauf zu verlassen, ob die Ovarienschnitte vergrößerte Follikel zeigen oder nicht. Die unbehandelte juvenile Maus von vorschriftsmäßigem Gewicht hat keine vergrößerten Follikel. Anders die Ratte, bei der schon normalerweise vergrößerte Follikel, ja ausgesprochene Cumulus oophorus-Bildung vorkommt. Deshalb fällt hierbei dem Allan-Doisy-Test an der Scheidenschleimhaut erhöhte Bedeutung zu. Von S. Aschheim wurden unsere sämtlichen Schnittpräparate durchgesehen und kontrolliert. Es sei ihm dafür an dieser Stelle unser aufrichtigster Dank ausgesprochen.

Die 3 Untersuchungen des Nativharns ergaben eine negative Reaktion I. Quantitative Auswertung: bei 3 verschiedenen Untersuchungen weniger als 20 RE pro Liter, das sind umgerechnet weniger als 4—7 ME. Im Blut und Liquor weniger als 300 RE, bezw. weniger als 60—100 ME.

In der ersten Periode der Beobachtung nahmen wir mit Absicht nur eine Bestrahlung der Hypophyse vor ohne irgend eine andere Therapie. Während dieser ersten Serie bekam K. insgesamt rund 2200 r Herddosis innerhalb 16 Tagen. Bestrahlung, wenn möglich, von den Schläfen her, nur 2 Stirnfelder. Die Bestrahlung wurde ohne Nebenwirkung vertragen. Eine Besserung seiner Beschwerden verspürte K. nicht. Auch objektiv war keine Veränderung oder gar Besserung festzustellen, auch nicht hinsichtlich des Blutdrucks, der im Gegenteil während dieser Zeit eher eine Neigung zum Ansteigen zeigte. K. wurde nach Hause entlassen mit der Weisung, ohne unser Wissen therapeutisch nichts zu unternehmen.

3 Monate später kam K. erneut in unsere Beobachtung. Sein Zustand war bei weitem elender, er konnte nicht mehr zu Fuß gehen, sondern mußte mit dem Wagen in die Klinik geholt werden. Gewicht nur unbedeutend vermehrt (67,7 kg), dagegen war der Pat. um 6 cm kleiner geworden (von 178 auf 172 cm). Eine wesentliche Aenderung war lediglich in der Gesichtsfarbe eingetreten, deren Kupferrot einem blasseren Ton gewichen ist. Trotz der objektiv nur geringen Gewichtszunahme sah K. jetzt wesentlich fetter aus, besonders im Gesicht und am Bauch. Andererseits sind die Extremitäten viel dünner geworden, so daß jetzt die von Cushing betonte Diskrepanz zwischen Extremitäten und Stamm auffallend deutlich war. Am linken Unterbauch 5 neue feuerrote Striae wie die Finger einer Hand. Die alten Striae sind dagegen weiter abge-

blaßt. Die Haut ist gegenüber früher bedeutend trockener und schuppiger geworden. RR 195/145. Uebriger Organbefund unverändert. Zu der salzarmen Sauerbruch-Diät, bei der unter Bettruhe der Blutdruck sich nach wenigen Tagen wieder auf 175/125 einstellte, jetzt tgl. 1 Eßlöffel Ol. Jecor. asell. phosph. und 5 Täfelchen Calcium Sandoz entsprechend 0,95 g CaO. Dazu Schilddrüse als Thyreoid. sicc. Merck 2 mal tgl. 0,1. Letztere mußte jedoch bereits am 4. Tage wieder abgesetzt werden, da der Pat. über starke hyperthyreotische Beschwerden klagte und der Puls von 80 auf 110/min. anstieg. Da sich jetzt, bei sonst unverändertem Urinbefund, zuweilen rote und weiße Blutkörperchen im Harn zeigten, cystoskopierten wir, gleichzeitig versuchten wir zwecks Ausschluß eines Nieren- bezw. Nebennierentumors eine transvesikale Füllung damit zu verbinden. Die Blasenschleimhaut war leicht entzündlich gerötet, im rechten Ureter saß wenig oberhalb des Ostium ein Stein, der das Eindringen des Katheters verhinderte. Eine Nierenleeraufnahme und ein intravenöses Pyelogramm gaben keinen Anhalt für eine Formveränderung der Niere bezw. des Nierenbeckens.

Die chemischen Untersuchungen ergaben kein wesentlich verändertes Resultat bis auf die Blutfette. Diese zeigten jedoch eine weitere, jetzt deutliche Erhöhung mit besonderer Betonung der verschiedenen Cholesterinfraktionen, die gegenüber den Normalwerten fast um die Hälfte erhöht sind (s. die Tab. auf S. 8).

Die Untersuchung auf gonadotropes Hormon in den verschiedenen Körperflüssigkeiten war wieder völlig negativ. In der Zwischenzeit war eine Arbeit von Jores (24) erschienen, die sich mit dem Vorkommen des corticotropen Hormons des HVL beim Morbus Cushing beschäftigte. Dozent Dr. Jores untersuchte freundlicherweise auch Blut und Urin unseres Patienten, es sei ihm dafür an dieser Stelle unser besonderer Dank ausgesprochen. Die Methode ist inzwischen von Jores und Beck (25) ausführlich veröffentlicht worden. (Vergl. auch Jores (26), wo der Pat. K. als Fall Stroebe (48) erwähnt ist). Blut- und Harnextrakte unseres Patienten ergaben eine deutliche Vergrößerung der Zona glomerulosa und vor allem der Zona fasciculata mit Fettanreicherung in dieser Zone, Veränderungen also, wie sie als charakteristisch für das corticotrope Hormon beschrieben worden sind von Anselmino und seinen Mitarbeitern (3).

Wir machten ferner einen Versuch mit Injektion von Vorderlappenextrakten in Form des Präphyson, 2 mal tgl. 1 ccm. Auch diese Medikation mußte abgebrochen werden, da am 4. Tag dieselben Erscheinungen auftraten wie nach Thyreoid. sicc. Es handelt sich hier zweifellos um eine starke Reaktionsbereitschaft der Thyreoidea gegenüber dem thyreotropen Hormon des HVL, eine Erscheinung, die in mehreren Fällen von Morbus Cushing auch von Jonàš (23) beobachtet werden konnte. Der Grundumsatz, der vorher —17% betragen hatte, stieg auf —5%. Nach Absetzen klangen die Erscheinungen langsam ab, sie konnten jeder-

zeit durch wenige Spritzen erneut erzeugt werden. Auffällig war, daß bald nach Beginn der Calcium-Phosphor-Lebertranmedikation, noch bevor wir mit der neuen Bestrahlungsserie begannen, die Schmerzen an den verschiedensten Stellen des Körpers, die wohl als Knochenschmerzen zu deuten sind, deutlich nachließen. K. stand bald nach der Aufnahme wieder auf und ging im Saal herum. 2. Bestrahlungsserie 1400 r Herddosis, verteilt auf 9 Sitzungen, es wurde nur von den Schläfen her bestrahlt. Tiefste Blutdruckwerte während dieser Zeit 165/115, bei der Entlassung bereits wieder um 185.

Unmittelbar vor Abschluß der Arbeit haben wir ihn erneut gesehen. Das Allgemeinbefinden hat sich in der Zwischenzeit nicht verschlechtert. Dagegen ist er wiederum um 10 kg schwerer geworden (in 6 Monaten), ohne daß Zeichen einer Wasserretention bestehen. Auch sind neue Striae aufgetreten. Wichtig ist die Angabe des Patienten, daß bald nach Anfang des Jahres 1936, wo er aufgehört habe, Kalk und Phosphorlebertran zu nehmen, die Schmerzen an den verschiedenen Körperstellen wieder aufgetreten seien.

Unser zweiter Patient, H. L., wurde zeitlich als erster beobachtet. Wir bringen ihn erst jetzt, da es nicht möglich war, ihn so eingehend zu untersuchen (L. ist ein schwieriger Patient!) und weil das Krankheitsbild bei ihm nicht ganz so lückenlos ausgeprägt ist wie bei K. Familien- und eigene Jugendanamnese belanglos. Von irgendwelchen endokrinen Krankheiten in der Familie ist nichts bekannt. 1914 Querschlägerverletzung im Rücken. Etwa seit 1920 wog L. 97 kg (Größe jetzt 1,65 m). Mitgebrachte Bilder aus den Jahren 1924 und 1930 zeigen, daß L. bereits damals sehr dick war, allerdings fällt auf, daß im Vergleich zu heute die untere Gesichtshälfte damals wesentlich schmäler war. L. trinkt und raucht fast überhaupt nicht. Ostern 1934 105 kg. Seit dieser Zeit völliges Schwinden der Libido bei erhaltener Potenz. Hatte das Gefühl, dauernd einen Schleimstrang im Halse zu haben. Nach dem Essen stets Magendrücken, trommelförmig aufgetriebener Bauch. Hände und Füße fingen an, blau zu werden, ebenso das Gesicht. August desselben Jahres traten am Bauch intensiv rot gefärbte Streifen auf. Herbst Dekompensationserscheinungen, vor allem geschwollene Füße. März 35 wurde in Bad Altheide, wohin er seines Herzens wegen gegangen war, Zucker im Urin festgestellt. Daraufhin unserer Klinik überwiesen. Bei der Einlieferung klagte er über Magendrücken und Aufstoßen nach dem Essen, häufigen leichten Schwindel mit Blutandrang nach dem Kopf, Atemnot, besonders beim Bücken. Ferner klagte er über Kreuzschmerzen, besonders beim Gehen und Tragen von Lasten.

165,5 cm großer, kräftiger Mann mit einem Gewicht von 98,5 kg (Sollgewicht nach Bornhardt 75,2 kg). Knochen im Verhältnis zur Körpermasse zart. Reichliches Fettpolster, besonders im Gesicht und am Stamm, bei vergleichsweise schlanken Extremitäten. Hautfarbe im ganzen rosigblau, besonders im Gesicht und an den Händen, die zyanotisch aussehen. Trockene, schuppende Haut, Oedeme beider Beine. Auch

die Schleimhäute sehen blaurot aus, die Conjunctiva bulbi sogar injiziert wie bei mäßiger Entzündung. Oberhalb und rechts vom rechten Schulterblatt mehrere, z. T. recht große und tief eingezogene Narben. Psychisch keine Veränderungen.

Typisches Vollmondgesicht. An den Augen, abgesehen von einer geringen Presbyopie (Pat. ist jetzt 49 J.) kein krankhafter Befund. (Doz. Dr. Reichling). Deutlicher Fettbuckel über der Vertebra prominens. Kyphose der oberen Brustwirbelsäule. Keine Druck- und Klopfschmerzhaftigkeit. Brustumfang 108/110. Herz nach links verbreitert, typisch aortenkonfiguriert, geringe Stauungszeichen der Lunge. Das EKG zeigt lediglich nach Arbeit eine geringe ST-Depression in Ableitung 2. Blutdruck bei der Aufnahme 170/90. Nach 10 Kniebeugen kaum merklicher Anstieg, die Frequenz (80/min) änderte sich überhaupt nicht. Bauchumfang über dem Nabel 130 cm, Bauchdecken gespannt durch starken Meteorismus. Am ganzen Unterbauch bis kurz oberhalb des Nabels zahlreiche Striae distensae, z. T. noch hochrot, z. T. bereits abgeblaßt. Leber 4 Querfinger unterhalb des Rippenbogens. Im Urin zuweilen Spuren Albumen, niemals pathologische Formelemente. Beim Volhardschen Wasserversuch, der erst nach völliger Kompensation vorgenommen wurde (10 kg Gewichtsabnahme), sehr schlechte Ausscheidung, dagegen stieg im Durstversuch die Konzentration bereits während der ersten vier Stunden auf 1032. Die Röntgenuntersuchung des Skeletts ergab keine Veränderung an der Sella noch irgendwo einen sicheren Anhalt für Osteoporose.

Zucker wurde bei uns im Urin nicht regelmäßig gefunden, an den meisten Tagen war der Urin frei. Nie über 0,1%. Der Nüchternblutzucker schwankte zwischen 135 und 172 mg%. Perorale Belastung mit 50 g Dextrose ergab:

nücht.	50 g D.	nach				
		½ h	1 h	1½ h	2 h	2½ h
155	per os	206	240	231	239	202

Eine Ausscheidung im Urin fand dabei während des ganzen Tages nicht statt. Intravenöse Injektion von 15 E Insulin wurde anstandslos vertragen, K. äußerte nur ein mäßiges Hungergefühl dabei:

			nach						
Zeit	nücht.	15 E Ins.	5	15	25	40	55	75	90 m.
Blutz.	161	i. v.	150	125	99	81	90	90	107 mg%

Eine perorale Belastung mit 100 g Dextrose, über 4 Stunden verfolgt, ergab folgende Werte:

		nach							
nücht.	100 g D.	½ h	1 h	1½ h	2 h	2½ h	3 h	3½ h	4 h
132	per os	191	236	255	263	211	155	123	129 mg. %

nach 1 mg Adrenalin subcutan:

		nach							
nücht.	1 mg Adr.	½ h	1 h	1½ h	2 h	2½ h	3 h	3½ h	4 h
164	subc.	164	180	206	202	192	190	176	169 mg%

Die Spannung zwischen kapillarem und venösem Blutzucker war stets sehr gering.

Prüfung der Reaktionslage des autonomen Nervensystems mit 1 mg Adrenalin i. m.:

Zeit	RR	Puls
vorher	140/90	76 min
1 mg Adrenalin i. m.		
n. 5 min	145/90	80
n. 8 min	150/95	76
n. 14 min	155/90	76
n. 20 min	170/90	78
n. 30 min	170/90	78
n. 40 min	165/85	78
n. 50 min	165/90	78
n. 60 min	165/85	82
n. 75 min	160/90	86
n. 95 min	135/90	84
n. 125 min	140/95	86

Die Verschiebungen im weißen Blutbild dabei waren normal. Eine Prüfung der Vaguserregbarkeit mit Pilocarpin wurde nicht vorgenommen.

Grundumsatz bei zweimaliger Prüfung —10 bezw. —8%. Spezifisch-dynamische Steigerung durch 300 g Rindfleisch in 2 Stunden von —13 auf +5%, nach weiteren 2 Stunden ist der Ausgangswert wieder erreicht.

Magensekretion: 80 min nach Coffeintrunk wurden die Maximalwerte erreicht, und zwar 100 für freie HCl und 130 Gesamtacidität. Bei der Aufnahme 5,1 Millionen Erythrocyten, drei Tage später 6 Millionen Erythrocyten, dabei stimmten die Werte bei Entnahme aus Ohrläppchen, Finger und Zehe stets überein. Hämatokritwert 45. Leukocyten 9700, davon Jugendl. 1, Stabkernige 3, Segmentkernige 71 und Lymphocyten 25%. Mit Verschwinden der Dekompensation gingen Blutdruck und Zahl der roten und weißen Blutkörperchen auf Normalwerte zurück, noch vor Beginn der Röntgenbestrahlung.

Von den chemischen Untersuchungen des Blutes sind bemerkenswert nur die Werte für Calcium und Blutfette: Der Calciumspiegel ist mit 9.6 mg% an der unteren Grenze des Normalen, die Blutfette sind in ihren sämtlichen Fraktionen erhöht, ganz besonders der Cholesterinanteil:

Zeit	Ges. fettsäuren	Lecithin	org. P	Ges. Chol	freies Chol	Chol-Ester	% verestert
III. 35	560	341	10.9	302	80	222	72
XI. 35	443	224	8.6	197	56	141	71.5
normal	350	234	9.0	175	61	114	65

Die Zahlen, außer in der letzten Säule, bedeuten mg%.

Der im übrigen normale Liquor zeigte, nach Kafka untersucht, eine Vermehrung der Gesamteiweißmenge um das Doppelte des noch normalen Maximums, und zwar unter ausschließlicher Vermehrung der Albuminfraktion. Zwecks Nachweis pressorischer Substanzen im Liquor injizierten wir nach dem Vorgang von Bohn(9), der allerdings Katzen benutzte, einem Kaninchen 20 ccm des durch Suboccipitalpunktion gewonnenen Liquors i. v. Noch während der Injektion fiel der arterielle Druck stark ab, um sich nicht mehr zu erholen. Das Tier ging im Kollaps zugrunde. Vor der Injektion waren Atmung und Kreislauf des in Pernoctonnarkose befindlichen Tieres vollkommen in Ordnung. Dieses Ergebnis ist um so merkwürdiger, als Speck (42), der unter Rühl zur selben Zeit an unserer Klinik mit der gleichen Versuchsanordnung die Angaben Kylins über das Vorkommen von contrainsulärem Hormon im Liquor der Hypertoniker nachprüfte, bei zahlreichen Versuchen nicht einen einzigen Kollaps sah. Nativharn ergab bei Mäusen keine positive Reaktion I nach Aschheim-Zondek. Die quantitative Auswertung ergab stets weniger als 20 RE.

Die Behandlung beschränkte sich zunächst auf die Behebung der Dekompensation durch Diät, Digitalis und Salyrgan. Der Erfolg zeigte, daß der erhöhte Blutdruck und die vermehrte Anzahl der Erythrocyten wohl in der Hauptsache Folgen der Stauung waren.

Während der Beobachtungszeit trat über Nacht am linken Unterarm eine petechiale Hautblutung auf von Handtellergröße. Sie war nach 14 Tagen unter Hinterlassen bräunlich pigmentierter Flecken wieder verschwunden. Thrombocytenzahl, Blutungs- und Gerinnungszeit normal.

Nach Erreichung der Kompensation nahmen wir eine Bestrahlung der Hypophyse vor. Rund 1900 r Herddosis, verteilt auf 8 Sitzungen. Nur 2 Mal Stirnfelder, sonst von den Schläfen her. L. vertrug die Bestrahlungen außerordentlich gut, er gab spontan an, daß der Kopfdruck, über den er dauernd klagte, danach verschwinde. Er wurde dann nach Hause entlassen und bekam von seinem Arzt noch eine Zeitlang Digitalis und tgl. 0,2 Thyreoidea sicc.

Im November 35 erneuter Klinikaufenthalt. Das Gewicht ist dasselbe wie bei der Entlassung (87 kg). Die dunkle Röte vor allem des Gesichts, die bei der Entlassung noch bestand, hat nachgelassen, was auch alle Bekannten dem Patienten bestätigt haben. Die Haut schuppt überhaupt nicht mehr, die Striae sind weitgehend abgeblaßt, Blutdruck, roter Blutstatus etc. wie bei der Entlassung. Sonst keine wesentlichen Veränderungen der objektiven Befunde. Nur die Blutfettwerte sind beträchtlich

gesunken (vergl. S. 14 die Tabelle). Die Libido, die völlig verschwunden war, ist jetzt wieder normal vorhanden.

Auffallend war dagegen, daß der Patient jetzt über sehr starke Kreuzschmerzen klagte, die seit etwa 2 Monaten bestünden. Schon während der ersten Beobachtung hatte L. über derartige Schmerzen geklagt, doch waren sie viel geringer gewesen. Eine objektive Unterlage hatten wir damals dafür nicht finden können. Bei der zweiten Untersuchung sah das Röntgenbild der Lendenwirbelsäule und des Beckens aus wie bei leichter, beginnender Osteoporose. Es schien sich also auch bei diesem Fall das bisher fehlende Symptom der Osteoporose herauszubilden.

Der Patient erhielt rund 2100 r Herddosis während der 2. Serie, verteilt auf 8 Sitzungen, und zwar ausschließlich von den Schläfen her. Der Kopfdruck, der wieder in mäßigem Grad aufgetreten war, verschwand, sonstige objektive Veränderungen konnten in der kurzen Zeit nicht beobachtet werden. Die Bestrahlung wurde gut vertragen.

Unmittelbar vor Abschluß der Arbeit teilt uns der Patient brieflich mit, er habe seit kurzem dauernd unter eitrigen Prozessen der Haut zu leiden. Es ist dies ebenfalls eine bei Morbus Cushing häufig beobachtete Erscheinung, die in einem Teil der Fälle sogar zum Tode führte. Im übrigen fühlt sich L. jedoch wohl und kann seinem Beruf als Telegraphenaufseher im Außendienst nachgehen.

Besprechung.

Bei unserem Patienten K. handelt es sich klinisch um ein typisches Cushingsches Syndrom. Von den sog. „invariablen Symptomen" ist nur die Hypertrichose nicht sicher zu beurteilen, da der Patient bereits seit der Pubertät stark behaart ist. Die übrigen Symptome sind ausnahmslos vorhanden: die typische, auf Gesicht und Stamm beschränkte Fettsucht, die sexuelle Dystrophie, die charakteristische Hautfarbe mit den Striae distensae, vasculäre Hypertension, Neigung zu Erythrämie, die Schmerzen an den verschiedensten Körperstellen und die allgemeine Schwäche. Unter den von Cushing als variabel bezeichneten Symptomen haben wir: purpuraähnliche Ecchymosen (hier eine deutliche Purpura Majocchi), leichten Exophthalmus, starke Trockenheit der Haut, Hypercholesterinämie, polymorphkernige Leukocytose, Glykosurie, erniedrigten Grundumsatz und Osteoporose mit Spontanfrakturen.

Wir haben versucht, bei der Beobachtung unserer beiden Patienten besonders nach solchen Symptomen zu fahnden, die zur Lösung der Frage beitragen könnten, ob die letzte Ursache der Störung in der Hypophyse oder in der Nebenniere zu suchen sei. Der Streit

um diese Frage entspann sich sehr bald: Cushing sah als Ursache ein basophiles Adenom des HVL. an, J. Bauer dagegen, der seinen Fall, bevor das basophile Adenom gefunden wurde, als „Ueberfunktion des gesamten Nebennierensystems ohne anatomischen Befund" (5) beschrieben hatte, hielt die Annahme eines basophilen Adenoms als obligate Ursache für unberechtigt und wies als erster auf die weitgehende Aehnlichkeit mit dem bekannten Bild des Interrenalismus hin (6). Die rein anatomische Untersuchung der auf Morbus Cushing verdächtigen Fälle brachte keine Klärung. Die Fälle von Wieth-Pedersen (45) und H. Zondek (47) zeigten Adenome, deren Zellen nicht sicher basophil waren, die von Reichmann (39) und Horneck (21) wiesen sogar Zellen von bestimmt nicht basophilem Charakter auf. Anderseits sind Fälle bekannt, wo an der Hypophyse zwar nichts zu finden war, wohl aber eine Adenombildung der Nebennierenrinde (NnR.). Gerade aus letzter Zeit liegen 2 Veröffentlichungen vor, denen nicht mehr ungenaue Untersuchung vorgeworfen werden kann, wie das bei älteren Fällen, teilweise wahrscheinlich berechtigt, geschehen ist. Calder und Porro (10) berichten über einen klinisch typischen Fall von Morbus Cushing mit großem, linksseitigem Nebennierenrindentumor und normaler Hypophyse, und Forconi (18) fand bei einer Patientin neben einem Tumor der NnR. die Hypophyse sogar in einem dem Morbus Cushing entgegengesetzten Sinne verändert: die Hypophyse war leicht atrophisch und die basophilen Zellen fehlten überhaupt. Zwischen diesen Extremen liegen die Fälle, bei denen es zwar zu einer Vermehrung der basophilen Zellen, aber nicht zu einer Adenombildung kommt, gleichzeitig mit adenomatöser oder bloß hypertrophischer NnR. Unter 38 zur Autopsie gekommenen Fällen der Weltliteratur, die ich zur Zeit übersehe, wird eine Veränderung im Sinne der Adenombildung oder der bloßen Zellvermehrung an der Hypophyse 31mal erwähnt, an der Nebenniere 25mal. Dabei ist die Nebenniere mehrere Male überhaupt nicht erwähnt, wahrscheinlich weil sie unter dem Eindruck der ersten Veröffentlichung Cushings nicht besonders beachtet wurde, während die Hypophyse nur 2mal nicht untersucht ist, nämlich bei dem 3. Patienten von Wright (46), der nach der Operation seines Nebennierentumors starb und nicht seziert werden konnte und bei dem von Kennedy und Lister (28) beschriebenen Mädchen mit „suprarenalem Hyper-

nephrom", bei dem die Gehirnsektion unterblieb. Gegenüber 19 sicheren basophilen Adenomen stehen 8 Nebennierenadenome und ein versprengtes Knötchen aus Nebennierengewebe im Falle Bauers, dem Sternberg anfangs, als das basophile VL-Adenom noch nicht gefunden war, eine gewisse Bedeutung beimaß. Einmal, in dem von Anderson (1) beschriebenen Fall, fand sich ein basophiles Adenom des HVL und ein Adenom der NnR. gleichzeitig, eventuell könnte man noch den eben besprochenen Fall Bauer-Sternberg hierher rechnen. Das häufigste Zusammentreffen ist das von basophilem VL-Adenom und Hypertrophie der NnR.: von 18 sicher basophilen Adenomen gingen 8 mit NnR.-Hypertrophie, bzw. besonderem Lipoidreichtum der Rinde einher, 1 Fall (Parkes-Weber (37)) mit einer Markhypertrophie, 2 Fälle (s. o.) mit Rindenadenom, 3mal sind keine ausdrücklichen Angaben gemacht. Nur in 4 Fällen (Raab Fall 2 (38), Bishop-Close (7), Wright Fall 1 (46) und Jonáš Fall 2 (23)) werden die Nebennieren ausdrücklich als nicht verändert bezeichnet. Aus der Bezugnahme auf Rindenadenome ergeben sich ebenso wenig klare Verhältnisse: von den 9 Fällen ist 2mal die Hypophyse nicht untersucht, in 2 Fällen ist sie normal, 2 zeigen eine Vermehrung der basophilen Zellen, 2 ein basophiles Adenom und 1 Fall ging mit einem eosinophilen Adenom einher.

Man könnte geneigt sein, ein Adenom eher als etwas Primäres anzusehen und nicht als Reaktion auf einen anderen Prozeß, jedenfalls liegt es nahe, bei gleichzeitigem Vorkommen eines Adenoms und einer Zellvermehrung das Organ, welches das Adenom enthält, für die eigentliche Ursache der Störung zu halten, die Hypertrophie des anderen Organs dagegen für die Reaktion auf die veränderten Bedingungen. Aber auch darüber herrscht keine Einigkeit. Marburg sagt bei der Beschreibung seines Falles (32) (große, sehr lipoidreiche Nebennieren, basophiles Adenom des HVL.), die Nebennieren könnten höchstens eine Vermehrung der basophilen Zellen hervorrufen, aber keinen Tumor. Anderseits ist ein so erfahrener Pathologe wie E. J. Kraus (29) geneigt, das basophile Adenom als eine sekundäre Veränderung anzusehen, vielleicht als Ausdruck eines kompensatorischen Vorganges, ähnlich wie der Epithelkörperchentumor bei der Osteomalacie. Kraus nimmt als das Primäre des Morbus Cushing eine Störung des Fettstoffwechsels an. In neuerer

Zeit scheinen sich die Stimmen zu mehren, die die Möglichkeit der Adenombildung bejahen infolge erhöhten Bedarfes an dem spezifischen Inkret der betreffenden Drüse (vergl. z. B. Parkes-Weber: Endokrine Geschwülste, bei F. Enke 1936).

Von allen beobachteten Symptomen mußte bei dem Versuch, wirklich spezifische Kennzeichen für ein basophiles Adenom herauszuarbeiten, eins nach dem andern ausscheiden. Es blieben schließlich noch die Striae cutis distensae und die Osteoporose übrig. Medvei und Wermer (35), ferner Hildebrand (19), die sich besonders mit der Differentialdiagnostik dieser Krankheit beschäftigten, messen diesen beiden Symptomen die größte Bedeutung bei. Wir glauben, daß auch ihnen nur beschränkte Bedeutung zukommt. Das Vorkommen einer Osteoporose im Rahmen eines Cushingschen Syndroms ohne Vermehrung der basophilen Zellen kann nicht mehr bestritten werden. Man braucht nicht den von Hildebrand zurückgewiesenen Fall von Kennedy und Lister (28) zu nehmen, bei dem in der Tat die Gehirnsektion unterblieb. Aus älterer Zeit liegen normale Hypophysen vor in den Fällen von Turney (44) und von Mooser (34), aus neuester Zeit im Fall Calder-Porro (10) und dem von Forconi (18).

Die 3 zuerst genannten Fälle lassen sich auch bezüglich des Vorkommens von Striae ohne basophiles Adenom anführen. Bei den Striae ist die Lage noch schwieriger. Ganz sicher kommen sie bei den genetisch verschiedenartigsten Krankheiten vor. Bei manchen Infektionskrankheiten wie Typhus, Paratyphus, Scharlach, Ruhr, Lungentuberkulose sind bei nicht fettsüchtigen Kranken und sogar im Zustand der Abmagerung sichere, im frischen Zustand purpurn bis violett aussehende Striae mehrfach beobachtet worden, besonders bei gehäuftem, epidemieartigem Auftreten der genannten Krankheiten. Das so oft als Ursache beschuldigte Moment der rein mechanischen Dehnung kommt für diese Fälle sicherlich nicht in Frage. Dasselbe gilt, wenigstens teilweise, bestimmt für die endokrine Störung unserer beiden Patienten, bei denen, was bereits mehrfach beobachtet wurde, auch an solchen Stellen Striae auftraten, wo gar keine übermäßigen Fettpolster vorhanden waren, die die Haut hätten ausdehnen können. Wieth-Pedersen (45) läßt sich von den Autoren am breitesten über die Striae aus und gibt einen kurzen geschichtlichen Abriß der Anschauungen über die Ent-

stehung der Striae. Das Auftreten im Verlauf von Infektionskrankheiten läßt an toxische Ursachen denken (Lasch (30) sah einmal 8 Stunden nach einer intravenösen Impfung auf Typhus Striae auftreten!), schließt aber eine innersekretorische Störung nicht aus. Man denke nur an die häufigen sekundären Veränderungen endokriner Organe im Verlauf oder im Anschluß an Infektionskrankheiten (Diphtherietoxin — NnR.!, schwere Infektion — Simmondsche Kachexie!) Die neueren Untersucher, Dermatologen wie Gynäkologen, nehmen fast alle eine innersekretorische Ursache an (Lit. s. bei Wieth-Pedersen). Ob eine bestimmte Drüse die Ursache ist, kann nicht mit Sicherheit gesagt werden. In sehr interessanter Weise stellte kürzlich V. Schilling (40) einen Fall von Morbus Cushing und einen Marfan-Typ mit extremer Magerkeit einander gegenüber, die beide das Symptom der Striae distensae aufwiesen. Der Marfan-Typ bot röntgenologisch eine im Sinne eines Hypophysentumors typisch veränderte Sella. Schilling, der die Striae „als ein hypophysäres Symptom" ansieht, betrachtet deren Vorhandensein als eine neue Stütze für die Anschauung, daß der Marfan-Typ hypophysärer Natur ist, was bisher nicht sicher feststand. Wir halten es für wichtig, den Schluß zu ziehen, daß selbst im engen Rahmen der wahrscheinlich hypophysär bedingten Erkrankungen die Striae nicht charakteristisch sind für ein basophiles Adenom. Daß sie regelmäßig mit einer Hypophysenstörung zusammenhängen, wie Schilling meint, ist auch nicht bewiesen. Ein von Leyton, Turnbull und Bratton (31) beschriebener Fall mit Striae, bei dem man an Morbus Cushing dachte, ergab bei der Autopsie ein primäres Thymuscarcinom, aber eine sicher normale Hypophyse. Einer der zuletzt beschriebenen Fälle, der von Calder und Porro (10), hatte bei normaler Hypophyse einen großen Nebennierentumor. Auch er zeigte Striae.

Das Studium der einzelnen Symptome und die anatomische Beurteilung der Organe hat keine Klarstellung der Genese gebracht. Aussichtsreicher erscheint dagegen der Weg der Hormonuntersuchung. Cushing selbst war der erste, der nachforschte, ob seine Patienten vermehrte Mengen an gonadotropem Hormon mit dem Urin ausschieden. Der Gedanke liegt nahe, wenn man wie Cushing der Ansicht ist, daß der gonadotrope Wirkstoff in den basophilen Zellen des VL gebildet wird. Das ist aber durchaus nicht völlig ge-

sichert. Als Beweis wird angeführt der Befund von P. E. Smith (41), daß der überwiegend aus basophilen Zellen bestehende Kern des HVL beim Rind stärkere gonadotrope Potenzen besitzt als die äußere Schicht, in der die acidophilen Zellen überwiegen. Ferner die Angabe von E. T. Engle (17), daß die Drüse der kastrierten Ratte vermehrte basophile Zellen und verstärkten gonadotropen Effekt besitze. Verwirrend ist nur, daß sich diese Beobachtungen nicht auf alle Species gleichsinnig übertragen lassen. Leider sind bisher nur wenig Hormonuntersuchungen bei Morbus Cushing angestellt worden, und, was besonders bedauerlich ist, gerade die anatomisch verifizierten Fälle sind kaum untersucht, was ja z. T. rein zeitlich unmöglich war (AZR. 1928!). Die Ergebnisse sind völlig uneinheitlich. Cushings eigener Fall Miss P. (anatomisch verifiziert) (13) schied kein Follikelreifungshormon in vermehrter Menge aus. Von den beiden Patienten, die noch leben, hatte Alice D. (12) eine positive Prolan-A-Reaktion, bei dem Patienten 11 der ersten Arbeit dagegen ließ sich kein vermehrtes Follikelreifungshormon nachweisen. Trotz dieses Unterschiedes reagierten beide Patienten auf Röntgenbestrahlung der Hypophyse sehr gut. Bei der Patientin traten sogar die Menses wieder auf und die Reaktion I wurde negativ. Damit kann gesagt werden:

1. Es gibt basophile Adenome, bei denen sich eine vermehrte Prolan-A-Ausscheidung nicht nachweisen läßt.
2. Auch Fälle mit negativer Reaktion I können auf Röntgenbestrahlung der Hypophyse gut ansprechen.
3. Fälle mit positiver Reaktion I, bei denen anatomisch nur ein Tumor der NnR. vorhanden gewesen wäre, sind bis jetzt nicht bebekannt geworden.

Eine gewisse Ausnahmestellung nimmt der Bericht von Hoîf, Köck-Molnar und Urban (20) ein, die bei 2 Patienten mit Cushingschem Syndrom außer im Blut auch im Liquor einen positiven Prolaneffekt erzielten. Bei Hildebrands Patient, dessen Urin eine positive Reaktion I ergab, konnte im Liquor kein Prolan nachgewiesen werden. Bei unserem Patienten K. war die Reaktion im Harn, Blut und Liquor negativ.

Die Untersuchung auf gonadotropes Hormon hat also bisher keine Klärung gebracht. Wir halten auch für die Zukunft eine weitere Bearbeitung für wenig gewinnbringend, und zwar aus folgenden

Gründen: Das Vorkommen eines basophilen Adenoms ohne vermehrte Prolan-A-Ausscheidung wurde bereits betont. Damit ist, vorausgesetzt, daß das gonadotrope Prinzip überhaupt in den basophilen Zellen entsteht, noch nicht gesagt, daß nicht wirklich vermehrt Prolan A gebildet wird. Dafür spricht das Ergebnis, daß Thompson und Cushing (43) erzielten bei ihrem Versuch, das Cushingsche Syndrom durch langdauernde Applikation von gonadotropem Hormon bei einem im Wachstum stehenden Hund experimentell zu erzeugen. Das Extrakt, das sie spritzten, enthielt 1—2 RE. im ccm, 5 ccm stellten das Extrakt einer Drüse dar. Das Tier stand 93 Tage im Versuch und erhielt bereits am Ende der 1. Woche 50 ccm Extrakt pro die gespritzt, im ganzen also mindestens 4300 — 8600 RE. oder 860 Hypophysen. Das Ergebnis war kein typisches Cushingsches Syndrom, immerhin zeigte sich im Gegensatz zum Kontrolltier: starker Fettreichtum, Verlangsamung des Skelettwachstums, Herabsetzung des Grundumsatzes und Verminderung der Kohlehydrattoleranz. Dagegen fehlte jegliche vaskuläre Störung, auch wurde die sexuelle Reifung nicht, wie man vielleicht hätte erwarten können, beschleunigt, sondern eher verzögert. Auffallend ist jedoch, daß trotz der großen Mengen zugeführten Extraktes die Aschheim-Zondeksche Reaktion im Urin dauernd negativ blieb. Der Wirkstoff muß also den Körper in veränderter Form verlassen haben. Wie schwierig es überhaupt ist, das Auftreten vermehrter Mengen gonadotropen Hormons zu erklären, beweist neuestens wieder eine Arbeit von Blanco Soler und Pallardo (8), die bei 12 Fällen von Akromegalie, die heute einmütig als eosinophiler Hyperpituitarismus aufgefaßt wird, ausnahmslos eine positive Prolan-A-Reaktion beobachteten. Endlich kann eine vermehrte Prolan-A-Ausschüttung ganz bedeutungslos sein, wenn man bedenkt, daß die sexuelle Dys- bezw. Atrophie beim Morbus Cushing andern Ursprungs sein kann (Nebenniere?) und damit die vermehrte A-Ausschüttung nur eine Antwort auf den Kastrationsreiz darstellte.

J. Bauer hat von jeher, was schon gesagt wurde, die Rolle der Nebennieren beim Morbus Cushing betont und eine vermehrte Bildung von interrenotropem Hormon vermutet. Den ersten praktischen Schritt unternahm A. Jores, der einen eigenen und einen von Kroetz überlassenen Fall auf interrenotropes Hormon untersuchte. Jores gebraucht den Ausdruck als Oberbegriff für das

corticotrope (Collip, Selye und Thomson (14), von den Autoren selbst weniger gut als adrenotrop bezeichnet, Anselmino und Mitarbb. (2)) und das adrenotrope Hormon des HVL. (Anselmino und Mitarbb. (4)). Das weißen Mäusen injizierte Extrakt zeigte die typische Wirkung des corticotropen Hormons: Verbreiterung der NnR., die auf einer Verbreiterung der Zona glomerulosa und fasciculata beruht mit deutlicher andersartiger Fettverteilung. Wirkungen vermehrten adrenotropen Hormons waren dagegen nur angedeutet vorhanden. Auch bei unserem klassischen Fall konnte Jores im Blut wie im Harn vermehrtes corticotropes Hormon nachweisen. Es fand sich eine Fettanreicherung in der Zona fasciculata. Vielleicht ist es mehr als ein zufälliges Zusammentreffen, wenn Cushing (13) bei der Besprechung der einzelnen Organe iediglich aus der Erfahrung am Sektionstisch heraus an der Nebennierenrinde vermehrten Lipoidgehalt der Zona fasciculata als charakteristisch bezeichnete.

Inzwischen hat Jores (26) 6 Fälle von Morbus Cushing untersucht, alle wiesen vermehrte Mengen von corticotropem Hormon auf. Einer der Kranken — es handelt sich um den von Hildebrand (19) beschriebenen Fall — ist inzwischen gestorben. Der Bericht über das Ergebnis der Sektion erschien gerade am Tage des Abschlusses dieser Arbeit (H. H. Kalbfleisch: Ueber die pathologisch-anatomische Grundlage der Cushingschen Krankheit Frankf. Ztschr. Path. 49,337 1936). Es wurde ein erbsengroßes basophiles Adenom des HVL. gefunden, daneben allerdings auch ein kleines Hauptzellenadenom und, in diesem Zusammenhang besonders interessant, mehrere kleine Adenome der NnR. innerhalb der Zona fasciculata. Es ist auf jeden Fall dringend zu wünschen, daß jeder Fall von Cushingschem Syndrom künftig auf interrenotropes Hormon untersucht wird, um festzustellen, ob der sechsmalige positive Ausfall der Reaktion bei 6 untersuchten Fällen ein Zufall war oder ob endlich damit ein konstantes Symptom der Cushingschen Krankheit, das deren letzte Ursache klären könnte, gefunden ist.

Zusammenfassung.

Aus den Darlegungen im Anschluß an die beiden eigenen Beobachtungen geht hervor, daß man den sog. Morbus Cushing als ein hypophysär-interrenales Syndrom bezeichnen kann, wobei ein basophiles Adenom des HVL. durchaus nicht verlangt werden muß. Weitere regelmäßige Befunde von vermehrtem corticotropen Hormon würden eine Hypophysenstörung als eigentliche Ursache der Krankheit im Sinne Cushings wahrscheinlich machen. Ob dieser Befund jedoch immer mit einer Adenombildung aus basophilen Zellen im HVL. einhergehen muß, wäre noch durch Sektionen zu erweisen.

Herrn Professor Dr. Stroebe bin ich für die Anregung zu dieser Arbeit und für die Ueberlassung der beiden Fälle zu großem Danke verpflichtet.

Literatur.

1. Anderson, J.: A case of polyglandular syndrome with adrenal hypernephroma and adenoma of the pituitary gland. Glasgow M. J. 83, 178 1915.
2. Anselmino, Hoffmann u. Herold: Ueber die adrenalotrope Wirkung von HVL-Extrakten. Klin. Wschr. 1933, 1944.
3. — Ueber das corticotrope Hormon des HVL. Klin. Wschr. 1934, 209.
4. — Ueber eine weitere adrenalotrope Wirkung des HVL. Klinische Wschr. 1934, 1724.
5. Bauer, J.: Ueberfunktion des gesamten Nebennierensystems ohne anatomischen Befund. Wien. klin. Wschr. 1930, 582.
6. — Neuere Anschauungen über Funktionsstörungen der Hypophyse. Klin. Wschr. 1933, 1553.
7. Bishop, P. F. M. u. H. G. Close: A case of basophil adenoma of the anterior lobe of the pituitary. Guy's Hosp. Rep. 82, 143 1932.
8. Blanco Soler u. Pallardo: Zur biologischen Differentialdiagnose der Hypophysenerkrankungen. An. Med. int. 4, 307 1935. Zitiert nach Kongr.-Zentr. Bl. 82, 679.
9. Bohn: Die Bedeutung vasoaktiver Stoffe im Blut für den Hochdruck. Verhandlg. dtsch. Ges. Kreislaufforsch. 1932, 112.
10. Calder, R. M. u. F. W. Porro: Adenoma of adrenal cortex simulating pituitary basophilism. Bull. Hopkins Hosp. 57, 99 1935.
11. Cushing, H.: The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations. Bull. Hopkins Hosp. 50, 132 1932 I.
12. — Further notes on pituitary basophilism. J. amer. med. Assoc. 99 I, 281 1932.
13. — „Dyspituitarism": twenty years later. Arch. int. med. 51, 1933. S. 515: Basophilic adenomas and their systemic effects.
14. Collip, J. B., H. Selye u. D. L. Thomson: Preparation of a purified and highly potent extract of growth hormone of anterior pituitary lobe. Proc. Soc. exper. Biol. and Med. 30, 544 1933.
15. De Candia, S.: Contributo clinico allo studio del morbo di Cushing. Riforma med. 1934, 1335.
16. Depisch, F.: Ueber die Theorie und Praxis der Behandlung des Diabetes. Erg. d. inn. Med. u. Kinderheilkd. 48, 1 1935.
17. Engle, E. T.: The effect of daily transplants of the anterior lobe from gonadectomized rats on immature test animals. Amer. J. Physiol. 88, 101 1929.

18. Forconi, A.: Contributo allo studio anatomo-patologico del morbo di Cushing. Arch. ital. anat. 1935, 169.
19. Hildebrand, K. H.: Zum basophilen Hypophysenadenom Cushings. Klin. Wschr. 1935, 951.
20. Hoff, H., K. Köck-Molnar u. H. Urban: Das Vorkommen von Inkreten im Suboccipitalliquor. Wien. klin. Wschr. 1934, 584.
21. Horneck: Zur Klinik des Morbus Cushing. Zeitschr. f. klin. Med. 129 II, 191 1935.
22. Jamin, F.: Die hypophysäre Plethora. Münch. med. Wschr. 1934, 1045.
23. Jonáš, V.: Morbus Cushing. Casopisu lékaru ceskych 1935, Nr. 47-52. Engl. Zsfassung am Schluß.
24. Jores, A.: Ueber Hormonuntersuchungen bei Morbus Cushing. Klin. Wschr. 1935 II, 1348.
25. Jores, A. u. H. Beck: Eine biologische Testmethode für das corticotrope Hormon. Zeitschr. exper. Med. 97, 622 1936.
26. Jores, A.: Die Bedeutung der Hypophyse für die Entstehung des Hochdrucks insbesondere der essentiellen Hypertonie. Klin. Wschr. 1936, 841.
27. Kaufmann, C. und O. Mühlbock: Ueber Ausscheidung des gonadotropen Hormons des HVL. bei Funktionsstörungen der weiblichen Keimdrüse. Klin. Wschr. 1933 S. 1480.
28. Kennedy, C. M. u. W. A. Lister: Suprarenal hypernephroma. Lancet 1927, 749.
29. Kraus, E. J.: Ueber Beziehungen der chromophilen Zellen der Hypophyse zum Kohlehydrat-, Fett- und Cholesterinstoffwechsel (nebst kritischen Bemerkungen zu Cushings pituitary basophilism). Med. Klinik 1933, 449.
30. Lasch, F.: Zur Pathogenese der Striae cutis distensae. Dermat. Wschr. 89, 978 1929.
31. Leyton, O., H. M. Turnbull u. A. B. Bratton: Primary cancer of the thymus with pluriglandular disturbance. J. Path. a. Bact. 34, 635 1931.
32. Marburg, O.: Ueber das basophile Adenom der Hypophyse, die zerebrale Fettsucht und die Pseudohypertrophie der Muskeln. Arb. Wien. Neurol. Inst. Bd. XXXV S. 141 1933.
33. Medvei, C. V. und P. Wermer: Zur Differentialdiagnose des basophilen Adenoms der Hypophyse. Med. Klinik 1934, 992.
34. Mooser, H.: Ein Fall von endogener Fettsucht mit hochgradiger Osteoporose. Virchows Arch. 229, 247 1921.
35. Mühlbock, O. und C. Kaufmann: Eine Abänderung der Blut-Fettsäurebestimmung nach Bloor. Klin. Wschr 1931, 1128.
36. — Eine nephelometrische Mikro-Cholesterin-Bestimmung nach dem Digitoninprinzip. Klin. Wschr. 1932, 284.

37. Parkes Weber, F.: Cutaneous striae, purpura etc. Brit. J. Dermat. a. Syph. 38, 1 1926.
38. Raab, W.: Zur Symptomatologie des Morbus Cushing. Wien. klin. Wschr. 1934, 1034.
39. Reichmann, V.: Ueber ein ungewöhnliches Krankheitsbild bei Hypophysenadenom. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 130, 133 1919.
40. Schilling, V.: Striae distensae als hypophysäres Symptom bei basophilem Vorderlappenadenom (Cushingschem Syndrom) und bei Arachnodaktylie (Marfanschem Symptomenkomplex) mit Hypophysentumor. Med. Welt 1936 S. 183.
41. Smith, P. E.: The topographical separation in the bovine etc. Anat. Rec. 25, 150 1923.
42. Speck, H. J.: Beitrag zur Frage der Beziehungen zwischen der Hypophyse und der essentiellen Hypertonie. Inaug.-Diss. Berlin 1936.
43. Thompson, K. W. u. H. Cushing: Experimental pituitary basophilism. Proc. roy. Soc. Lond. 115, 88 1934.
44. Turney, H. G.: Discussion on disease of the pituitary body. Proc. roy. Soc. med. 6, 19 1913.
45. Wieth-Pedersen, G.: Et Tilfaelde af Binyretumor og et af Hypofysetumor med Binyrehyperplasi, begge med Striae distensae cutis. Hospitalstidende 74, 1231 1931.
46. Wright, C. A.: Pituitary basophilism. A discussion of additional factors in relation to four cases. Med. Journ. a. Record 141, 191 1935.
47. Zondek, H.: Die Krankheiten der endokrinen Drüsen. Berlin, Springer 1923.
48. Stroebe, F.: Cushingsche Krankheit. Deutsch. med. Wschr. 1935, S. 1579.

Lebenslauf.

Am 7. Mai 1909 wurde ich, Karl Auersbach, als Sohn des Kaufmanns Karl Auersbach und seiner Frau Emilie, geb. Fälker, in Essen geboren.

Ich besuchte die Goethe-Schule in Essen, die ich Ostern 1928 mit dem Reifezeugnis verließ.

Nach 5 vorklinischen Semestern in München bestand ich dort im Sommer 1930 meine ärztliche Vorprüfung. Von den klinischen Semestern belegte ich das erste in München, das 2. und 3. in Hamburg, die restlichen in Berlin. Hier bestand ich am 13. Januar 1934 das ärztliche Staatsexamen. Die Approbation als Arzt wurde mir am 15. Januar 1935 erteilt, nachdem ich mein Medizinalpraktikantenjahr an der II. med. Klinik der Charité abgelegt hatte. An dieser Klinik bin ich auch seit der Approbation als Volontärassistent tätig.